

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7674628号

(P7674628)

(45)発行日 令和7年5月12日(2025.5.12)

(24)登録日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 38/21

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/60

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

請求項の数 20 (全23頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-543599(P2018-543599)

(86)(22)出願日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(65)公表番号 特表2019-505553(P2019-505553

A)

(43)公表日 平成31年2月28日(2019.2.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/018466

(87)国際公開番号 WO2017/143253

(87)国際公開日 平成29年8月24日(2017.8.24)

審査請求日 令和2年2月14日(2020.2.14)

審査番号 不服2022-13793(P2022-13793/J

1)

審査請求日 令和4年9月2日(2022.9.2)

(31)優先権主張番号 62/297,759

(32)優先日 平成28年2月19日(2016.2.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 525102700

イーアイティ・ファーマ・インコーポ

レイテッド

E I T P h a r m a , I n c .

アメリカ合衆国90025カリフォルニ

ア州ロサンジェルス、ウィルシャー・ブ

ールバード11620、スウィート35

0

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(74)代理人 100221578

弁理士 林 康次郎

(72)発明者 エドゥアルド・ブルーノ・マーティンズ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターフェロンラムダによるデルタ型肝炎ウイルス感染の処置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

インターフェロンラムダを含むデルタ型肝炎ウイルス(HDV)感染の処置用医薬であって、患者に少なくとも8週間投与されるものであり、該患者がC型肝炎ウイルス(HCV)に同時感染しておらず、自己免疫肝疾患、胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ウィルソン病、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎およびヘモクロマトーシスからなる群から選択される別の肝疾患のエビデンスを示しておらず、かつ抗HBVヌクレオチドまたはヌクレオシド類似体で同時に処置されているものである、医薬。

【請求項2】

患者が肝硬変を伴うまたは伴わない代償性肝疾患を有する、請求項1に記載の医薬。

10

【請求項3】

患者が肝硬変を伴う代償性肝疾患を有する、請求項2に記載の医薬。

【請求項4】

インターフェロンラムダがペグ化されたものである、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項5】

インターフェロンラムダがペグ化インターフェロンラムダ-1aである、請求項4に記載の医薬。

【請求項6】

インターフェロンラムダが1週間当たり120μgの用量で投与される；または

20

インターフェロンラムダが1週間当たり180 µgの用量で投与される、
請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項7】

インターフェロンラムダが皮下投与される、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項8】

インターフェロンラムダが少なくとも12週間投与される；

インターフェロンラムダが少なくとも6ヶ月間投与される；または

インターフェロンラムダが少なくとも48週間投与される、

請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項9】

処置過程が血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100IU未満のHDVウイルス量をもたらす、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項10】

処置終了後、少なくとも12週間、HDVウイルス量が血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100IU未満のままである、請求項9に記載の医薬。

【請求項11】

処置終了後、少なくとも24週間、HDVウイルス量が血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100IU未満のままである、請求項10に記載の医薬。

【請求項12】

処置過程が、検出レベル未満のHDVウイルス量をもたらす、請求項1～8のいずれか
一項に記載の医薬。

【請求項13】

処置終了後、少なくとも12週間、HDVウイルス量が検出レベル未満のままである、
請求項12に記載の医薬。

【請求項14】

処置終了後、少なくとも24週間、HDVウイルス量が検出レベル未満のままである、
請求項13に記載の医薬。

【請求項15】

処置の開始前に、患者が、正常値上限(ULN)を上回る血清アラニンアミノトランス
フェラーゼ(ALT)レベルを有し、処置過程が、患者の血清ALTレベルにおいてUL
N以内のレベルへの改善を生じる、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項16】

処置過程が、処置の開始時の患者のベースラインHBVウイルス量と比較して、患者に
おいてHBVウイルス量の減少を生じる、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項17】

処置過程が、患者の肝機能の改善を生じる、請求項1～16のいずれか一項に記載の医
薬。

【請求項18】

肝機能の改善が、血清アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、プロトロンビン、アルファ2-マクログロブリン、アポリポタンパク質A1、ハプトグロビン、ガンマ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)からなる群から選択される1つ以上の血清マーカーの改善である；または肝機能の改善が肝線維症の改善である、
請求項17に記載の医薬。

【請求項19】

患者が別の抗ウイルス剤または抗HDV剤も投与される、請求項1～18のいずれか一
項に記載の医薬。

【請求項20】

インターフェロンラムダが唯一のもしくは第1選択の抗HDV処置である、請求項1～
18のいずれか一項に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、2016年2月19日に出願された米国仮特許出願第62/297,759号明細書の優先権を主張し、その内容の全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、デルタ型肝炎ウイルス（HDV）感染により生じるウイルス性肝炎を処置するための方法を提供し、化学、薬化学、医学、分子生物学および薬理学の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

デルタ型肝炎ウイルス（HDV）は、慢性ウイルス性肝炎の最も重篤な形態を引き起こし、有効な薬物療法がない。HDVは、常にB型肝炎ウイルス（HBV）との同時感染として呈される。慢性HDVおよびHBV同時感染は、既存のHBV関連肝障害を悪化させ、肝硬変、肝代償不全および肝細胞癌をもたらす。Negro, Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4: a021550; Hoener zu Siederdisen, Visc Med, 2016, 32: 86-94; Lau, Hepatology, 1999, 30: 546-549を参照。HDVとHBVの両方に同時感染した患者は、HBVに単独で感染した患者と比較して、肝疾患の合併症で死亡する可能性がより高い。Alavian et al., J Res Med Sci, 2012, 17: 967-974を参照。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

インターフェロンアルファ療法は、HDVの処置として説明されてきた。しかしながら、インターフェロンアルファ療法による持続的なウイルス学的応答は、約30%の患者においてのみ達成され、少数の患者だけがHDV感染をクリアする。Giersch and Dandri, Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2015, 3: 220-229; Bahcecioglu et al., Hepat Mon., 2015, 15(e): e24366を参照。インターフェロンアルファは、多くの異なる細胞型によって広く発現されるインターフェロンアルファ受容体を介したシグナル伝達によってその効果を伝える。インターフェロンアルファとは対照的に、インターフェロンラムダは、異なる種類の受容体である、制限された細胞発現パターンを有するインターフェロンラムダ受容体を介してシグナル伝達する。インターフェロンラムダはまた、インターフェロン受容体の発現の差異に一部起因して、インターフェロンアルファとは異なる抗ウイルス活性を示す。HBVの処置のためのペグ化インターフェロンアルファおよびペグ化インターフェロンラムダの比較研究（Chan et al., J. Hepatology, 2016, 64: 1011-1019）において、ペグ化インターフェロンラムダは、処置の中間点（24週間）において、ペグ化インターフェロンアルファと比較してウイルス血症においてより顕著な減少を生じるが、処置期間の終わりまでには、ペグ化インターフェロンアルファおよびペグ化インターフェロンラムダ処置の間に差異はなく、処置後には、ペグ化インターフェロンラムダ処置群において、より大きなウイルス学的リバウンドがあることが見出された。ペグ化インターフェロンアルファを4週間投与したHBV/HDV同時感染マウスはHDV-RNAレベルの2.21 log減少を示したが、ペグ化インターフェロンラムダを4週間投与したマウスはHDV-RNAレベルの1.51 log減少を示した（Giersch et al., 2013）。今日まで、HDVの処置のための長期ペグ化インターフェロンラムダ療法の有効性は説明されていない。引き続きHDV感染を処置する薬剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

一態様において、ヒト患者におけるデルタ型肝炎ウイルス（HDV）感染を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態において、方法は、治療有効量のインターフェéronラムダを患者に少なくとも4週間投与することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、治療有効量のインターフェéronラムダ-1aを患者に少なくとも4週間投与することを含む。いくつかの実施形態において、方法は、治療有効量のペグ化インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）を少なくとも4週間患者に投与することを含む。

【0006】

いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は皮下投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、皮下注射で毎週投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、120 µg / 週の用量で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、180 µg / 週の用量で投与される。

【0007】

いくつかの実施形態において、処置を受ける患者は、肝硬変を伴うかまたは伴わない代償性肝疾患を有する。いくつかの実施形態において、処置を受ける患者は、肝硬変を伴う代償性肝疾患を有する。

【0008】

いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、少なくとも120日間、少なくとも150日間、もしくは少なくとも180日間；または少なくとも4週間、少なくとも8週間、少なくとも12週間、少なくとも16週間、少なくとも20週間、もしくは少なくとも24週間に及ぶ治療過程において患者に投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも1年、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、またはそれより長い期間、患者に投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、少なくとも48週間、少なくとも60週間、少なくとも72週間、少なくとも84週間、または少なくとも96週間投与される。

【0009】

いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、インターフェéronラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 µgの用量で少なくとも12週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、インターフェéronラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 µgの用量で少なくとも24週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、インターフェéronラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 µgの用量で48週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、インターフェéronラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 µgの用量で96週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、慢性HDV感染を有する患者は、代償性肝疾患を有する。

【0010】

いくつかの実施形態において、インターフェéronラムダ（例えば、ペグ化インターフェéronラムダ、例えば、ペグ化インターフェéronラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有す

10

20

30

40

50

る患者に1週間当たり120 μ gの用量で少なくとも12週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ、例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 μ gの用量で少なくとも24週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ、例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 μ gの用量で48週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ、例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり120 μ gの用量で96週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、慢性HDV感染を有する患者は、代償性肝疾患を有する。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で少なくとも12週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で少なくとも24週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で48週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で96週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、慢性HDV感染を有する患者は、代償性肝疾患を有する。

20

【0012】

いくつかの実施形態において、ペグ化インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で少なくとも12週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、ペグ化インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で少なくとも24週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、ペグ化インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で48週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、ペグ化インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）は、慢性HDV感染を有する患者に1週間当たり180 μ gの用量で96週間、皮下注射で投与される。いくつかの実施形態において、慢性HDV感染を有する患者は、代償性肝疾患を有する。

30

【0013】

いくつかの実施形態において、処置過程は、血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100IU未満のHDVウイルス量をもたらす。いくつかの実施形態において、処置終了後、少なくとも12週間、HDVウイルス量は血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100IU未満のままである。いくつかの実施形態において、処置終了後、少なくとも24週間、HDVウイルス量は血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100IU未満のままである。

40

【0014】

いくつかの実施形態において、処置過程は、検出レベル未満のHDVウイルス量をもたらす。いくつかの実施形態において、処置終了後、少なくとも12週間、HDVウイルス量は検出レベル未満のままである。いくつかの実施形態において、処置終了後、少なくとも24週間、HDVウイルス量は検出レベル未満のままである。

【0015】

いくつかの実施形態において、処置過程は、患者の肝機能の改善をもたらす。いくつか

50

の実施形態において、肝機能の改善は、血清アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、プロトロンビン、アルファ2-マクログロブリン、アポリポタンパク質A1、ハプトグロビン、ガンマ-グルトミルトランスぺプチダーゼ（GGT）からなる群から選択される1つ以上の血清マーカーの改善である。いくつかの実施形態において、肝機能の改善は、肝線維症の改善である。

【0016】

いくつかの実施形態において、方法は、患者に、さらなる抗ウイルス治療剤を共治療として投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法は、患者に行われる唯一のまたは第1の抗ウイルス治療である。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ、例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）療法は、患者に行われる唯一のまたは第1の抗HIV治療である。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ、例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）療法は、患者に行われる唯一のまたは第1の抗ウイルス治療である。いくつかの実施形態において、患者は、インターフェロンラムダ（例えば、ペグ化インターフェロンラムダ、例えば、ペグ化インターフェロンラムダ-1a）に加えて、1つ以上の抗ウイルスまたは抗HIV治療薬を受ける。

10

【0017】

本発明のこれらの態様および実施形態ならびに他の態様および実施形態は、以下により詳細に記載される。

20

【発明を実施するための形態】

【0018】

I. 定義

本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態のみを説明する目的のためであり、限定することを意図するものではない。他に定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、この発明が属する技術分野の当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。この明細書および後に続く特許請求の範囲において、反対の意図が明らかでない限り以下の意味を有すると定義されるべき多くの用語につき言及する。いくつかの場合において、通常理解される意味を有する用語が明確性および/または即時参照のために本明細書で定義され、本明細書においてそのような定義が包含されることは、本技術分野において一般的に理解される用語の定義に対する本質的な違いを表すものとして解釈されるべきでない。

30

【0019】

本明細書に記載のものと同様または同等の任意の方法および物質が本発明の実施または試験において用いられ得るが、好ましい方法、デバイスおよび物質がここに記述される。本明細書で引用される全ての技術文献および特許文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書のいかなる記載も、本発明が先行発明によってそのような開示に先行する権利を有しないことを認めるものとして解釈されるべきでない。

40

【0020】

範囲を含む全ての数字表示、例えばpH、温度、時間、濃度および分子量は、必要に応じて、0.1または1.0の増分で（+）または（-）変化する近似値である。必ずしも明示的に示されていなくても、全ての数字表示は前に用語「約」が付くと解されるべきである。

【0021】

単数形「a」、「an」および「the」は、他に文脈により明らかに指示されない限り、複数の対象を含む。したがって、例えば「化合物」への言及は、複数の化合物を含む。

【0022】

用語「投与」は、本開示の化合物、組成物または薬剤を、ヒトなどの宿主に導入するこ

50

とを指す。本発明の文脈において、薬剤の投与の1つの好ましい投与経路は、皮下投与である。他の経路は、静脈内投与および経口投与である。

【0023】

用語「ベースライン」は、他に明記されていないか、または文脈から明らかでない限り、治療過程の前に行われた（例えば、ウイルス量、患者の状態、ALTレベルの）測定値を指す。

【0024】

用語「含む」は、化合物、組成物および方法が列举される要素を含むが、他の要素を除外しないことを意味することが意図される。「から本質的になる」は、化合物、組成物および方法を定義するために用いられる場合、特許請求の範囲に係る発明の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響するであろう他の要素を除外することを意味するものとする。これらの移行句のそれぞれにより定義される実施形態は、本発明の範囲内である。

【0025】

用語「処置過程」および「治療過程」は、本明細書では交換可能に使用され、患者が診断された後、例えば、HDVに感染し、医学的介入を必要とする場合の医療介入を指す。医療介入には、一定期間、典型的には、HDV感染患者につき、少なくとも1ヶ月、典型的には数ヶ月、または何ヶ月も、または数年もの間の薬物の投与が含まれるが、これに限定されない。

【0026】

ヒト血清または血漿試料の「HDV RNAウイルス量」または「ウイルス量」という用語は、所与の量のヒト血清または血漿試料におけるHDV RNAの量を指す。HDV RNAは、一般に、定量的リアルタイム逆転写 - ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR) アッセイによって検出される。そのようなアッセイでは、アッセイ中に生成されるシグナル量は、試料中のHDV RNA量に比例する。試験試料からのシグナルは、定量化されたデルタ型肝炎RNA標準の希釈系列のシグナルと比較され、ゲノムコピーのコピー数が計算される。例えば、Kodani et al., 2013, J. Virol. Methods, 193(2), 531; Karatayli et al., 2014, J. Clin. Virol, 60(1), 11を参照。HDV RNAウイルス量は、1mL血清（または血漿）あたりのRNAコピー、または1mL血清（または血漿）あたりの国際単位 (IU) を用いて報告され得る。Chudy et al., 2013, 核酸増幅技術 (NAT) ベースのアッセイのためのD型肝炎ウイルスRNAにつき世界保健機構の国際規格を確立するための共同研究」 WHO Expert Committee on Biological Standardization WHO/BS/2013.2227を参照。市販のアッセイは、ARUP Laboratories (Salt Lake City, UT) から入手可能である。ARUP HDV RNAアッセイの検出限界は31 IU/mLと報告されている。Analytik Jena AG (ドイツ) は、抗ウイルス治療への反応を評価するために、WHO標準規格でCE-IVD認定を取得したRoboGene (登録商標) HDV RNA定量キット2.0を提供している。RoboGene (登録商標) アッセイの検出限界は6 IU/mLであると報告されている。特定の単位のない「ウイルス量」（例えば、「ウイルス量が100未満」）とは、別段の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、血清1mL当たりのHDV RNAのコピーを指す。特に明記されていない限り、「検出レベル未満」への言及は15 IU/mL未満を意味する。

【0027】

HDVレベルは、一般的に、ウイルス学の通常の慣習に従って、log₁₀単位を用いて提示される。HDV RNAレベルは、「1mL当たりのRNAコピー」または「1mL当たりの国際単位 (IU)」の単位で提示することができる。Chudy et al., 2013, 核酸増幅技術 (NAT) ベースのアッセイのためのD型肝炎ウイルスRNAにつき世界保健機構の国際規格を確立するための共同研究」 WHO Expert Committee on Biological Standardization WHO

10

20

30

40

50

／BS／2013.2227を参照。両方の単位が本明細書で用いられる。本明細書で用いられる場合、「1 mL当たりHDV RNAコピー」（例えば、実施例に示すように、特に明記されず、臨床試験結果に関連する議論を含まない場合）の記載は、明細書の記載または基礎の目的のために、「HDV RNAコピー／mLまたは[あるいは]HDV IU／mL」として読まれるべきである。特定の量の1 mL当たりのHDV RNAコピーが記載される場合、明細書の記載およびサポートのために、HDV RNAコピー／mLの量をIU／mLの量に変換するため1.2の乗数を適用することができる。例えば、“1 mL当たり120 HDV RNAコピー”は、“120コピー／mLまたは100 IU／mL”と読まれるべきである。

【0028】

HDV RNAレベルの変化は、ウイルス学の通常の慣習に従う「log減少」として表すことができる。例えば、ウイルス量における1 log減少（すなわち、-1 log）（例えば、7 logから6 log）は、10倍の減少であり、ウイルス量における2 log減少（すなわち、-2 log）である例えば、7 logから5 logまでは、100倍の減少である。4 log RNAコピー／mLから3 log RNAコピー／mLへの減少は、4 log IU／mLから3 log IU／mLへの減少と同等である。

【0029】

ヒト（宿主）に関して用語「HDV感染」は、宿主がHDV感染を患っているという事実を指す。典型的に、HDV感染ヒト宿主は、宿主血清もしくは血漿1 mL当たり少なくとも約2 log HDV RNAコピー、または宿主血清もしくは血漿1 mL当たりHDV - RNAの 10^2 コピー、多くの場合、宿主血清もしくは血漿1 mL当たり少なくとも約3 log HDV RNAコピー、または宿主血清もしくは血漿1 mL当たりHDV - RNAの 10^3 コピー、また、多くの場合、特にいずれの治療も受けていない患者について、宿主血清もしくは血漿1 mL当たり少なくとも約4 log HDV RNAコピー、または宿主血清もしくは血漿1 mL当たりHDV - RNAの 10^4 コピー、例えば、宿主血清もしくは血漿1 mL当たり約4 log HDV RNAコピー～宿主血清もしくは血漿1 mL当たり8 log HDV RNAコピー、または宿主血清もしくは血漿1 mL当たりHDV - RNAの $10^4 \sim 10^8$ コピーなどのHDV RNAウイルス量を有する。本明細書で用いられる場合、ヒト宿主に関する用語「慢性HDV感染」は、陽性HDV抗体（Ab）試験により記述されるように、および／またはqRT-PCRにより検出可能なように、少なくとも6ヶ月間、ヒト宿主において持続したHDV感染を指す。HDVの診断および病因は、例えば、Wedemeyer et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol, 2010, 7:31-40に記載される。

【0030】

用語「定量下限」は、所定の信頼限界内の特定のアッセイによって確実に定量化され得る分析物（例えば、ウイルス力価）の物質の最低濃度を指す。

【0031】

用語「患者」、「宿主」または「対象」は、互換的に用いられ、以前にHDVに感染し、ウイルスがクリアされた患者を含む、HDVに感染したヒトを指す。

【0032】

用語「医薬組成物」は、対象への投与に適した組成物を包含することを意味する。一般的に「医薬組成物」は無菌で、対象内で所望しない反応を誘発し得る汚染物質を有しない（例えば、医薬組成物中の一または複数の化合物が医薬品グレードである）ことが好ましい。医薬組成物は、経口、静脈内、口腔、直腸、非経口、腹腔内、皮内、気管内、筋肉内、皮下、吸入などを含む多くの異なる投与経路により、それを必要とする対象または患者へ投与するために設計され得る。

【0033】

用語「治療上有効量」は、本明細書で用いられる場合、疾患、障害または病態をある程度処置する、例えば処置されている疾患すなわち感染の症状の1つ以上を緩和する、投与される薬剤（例えば、化合物、阻害剤、または薬物）の実施形態の量、および／または処

10

20

30

40

50

置されている対象が発症しているかまたは発症する危険性がある疾患すなわち感染の症状の1つ以上をある程度防止する量を指す。

【0034】

用語「処置」、「処置すること」および「処置する」は、疾患、障害もしくは病態の薬理学的および／もしくは生理的影響、ならびに／またはその症状を低下させるかまたは改善するために、薬剤を用いて疾患、障害または病態に対処することとして定義される。「処置」は、本明細書で用いられる場合、ヒト対象における疾患の任意の処置におよび、(a) 疾患に罹患しやすいと判定されたが疾患に感染したとしてまだ診断されていない対象において疾患の発生の危険性を低下させること、(b) 疾患の発現を妨害すること、および／または(c) 疾患を緩和すること、すなわち疾患の退縮を引き起こすことおよび／または1つ以上の疾患症状を緩和すること、を包含する。「処置」はまた、疾患または病態の不存在下でも薬理効果を提供する抑制剤の送達を包含することを意味する。例えば「処置」は、対象において強化された効果または望ましい効果(例えば、ウイルス量の減少、疾患症状の低下など)を提供する剤の送達を包含する。

10

【0035】

H D V RNAレベルに関して使用される「検出できない」または「検出レベル未満」という用語は、使用されるアッセイ方法によってH D V RNAコピーが検出されないことを意味する。いくつかの実施形態において、アッセイは定量的R T - P C Rである。

【0036】

II. 処置方法

20

一態様において、H D V感染患者がインターフェロンラムダの投与によって処置されるH D V感染の処置方法が提供される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダのペグ化形態が投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法(例えば、ペグ化インターフェロンラムダ療法)を受けている患者はまた、抗ウイルスヌクレオチドまたはヌクレオシド類似体(例えば、抗H B Vヌクレオチドまたはヌクレオシド類似体)で処置される。

【0037】

別の態様において、H B V感染患者がインターフェロンラムダの投与によって処置されるH B Vの処置方法が提供される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダのペグ化形態が投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法(例えば、ペグ化インターフェロンラムダ療法)を受けているH B V感染患者はまた、抗ウイルスヌクレオチドまたはヌクレオシド類似体(例えば、抗H B Vヌクレオチドまたはヌクレオシド類似体)で処置される。いくつかの実施形態において、H B Vに感染した患者は、H D Vと同時感染していない。

30

【0038】

インターフェロンラムダ療法

インターフェロンは、ウイルス複製および細胞増殖を阻害し、免疫応答を調節するポリペプチドである。それらが介してシグナル伝達する受容体のタイプに基づいて、ヒトインターフェロンは3つの主要な型(I型、II型、およびIII型)に分類されてきた。全てのI型I F Nは、I F N A R 1およびI F N A R 2鎖からなるI F N - アルファ受容体(I F N A R)として知られる特定の細胞表面受容体複合体に結合する。ヒトに存在するI型インターフェロンは、I F N - アルファ、I F N - ベータ、I F N - イプシロンおよびI F N - オメガである。II型I F Nは、I F N G R 1およびI F N G R 2鎖からなるI F N - ガンマ受容体(I F N G R)に結合する。ヒトにおけるII型インターフェロンは、I F N - ガンマである。III型インターフェロン群は、I F N - ラムダ1、I F N - ラムダ2およびI F N - ラムダ3と呼ばれる(それぞれI L 2 9、I L 2 8 AおよびI L 2 8 Bとも呼ばれる)、3つのI F N - ラムダ分子からなる。これらのI F Nは、I L 1 0 R 2(C R F 2 - 4とも呼ばれる)およびI F N L R 1(C R F 2 - 1 2とも呼ばれる)からなる受容体複合体を介してシグナル伝達する。

40

【0039】

50

本明細書で使用する「インターフェロン-ラムダ」または「IFN- λ 」という用語は、天然IFN- λ ；合成IFN- λ ；誘導体化IFN- λ （例えば、PEG化IFN- λ 、グリコシル化IFN- λ など）；および天然または合成IFN- λ の類似体を含む。いくつかの実施形態において、IFN- λ は、血清半減期などの一定の特性を変更するために誘導体化された（例えば天然ペプチドと比較して化学的に修飾された）IFN- λ の誘導体を包含する。すなわち、用語「IFN- λ 」は、ポリエチレングリコールで誘導体化されたIFN- λ （「PEG化IFN- λ 」）などを含む。PEG化IFN- λ （例えば、PEG化IFN- λ -1a）およびその作製方法は、例えば、米国特許第6,927,040号明細書、同第7,038,032号明細書、同第7,135,170号明細書、同第7,157,559号明細書および同第8,980,245号明細書；ならびに国際公開第2005/097165号パンフレット、同第2007/012033号パンフレット、同第2007/013944号パンフレットおよび同第2007/041713号パンフレットに記載され；当該文献全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、PEG化IFN- λ -1aは、米国特許第7,157,559号明細書に記載される構造を有し、当該文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0040】

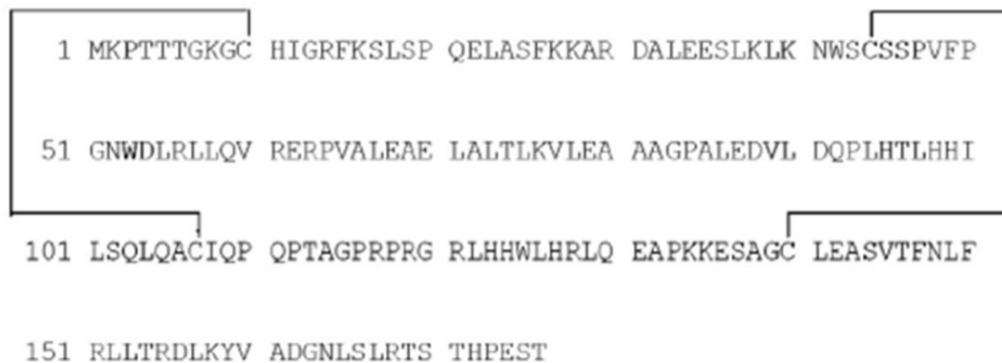
いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される治療方法における使用のためのインターフェロンは、ペグ化IFN- λ -1（例えば、ペグ化IFN- λ -1a）、ペグ化IFN- λ -2またはペグ化IFN- λ -3である。

20

【0041】

いくつかの実施形態において、ペグ化IFN- λ -1は、以下に示すアミノ酸配列を有する（線は、鎖内ジスルフィド結合を示す）（配列番号1）：

【化1】



30

【0042】

患者集団

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のインターフェロンラムダ療法で処置される患者は、慢性HDV感染を有する患者である。いくつかの実施形態において、処置される患者は、陽性HDV抗体（Ab）試験および/またはqRT-PCRによる検出可能なHDV RNAにより記録される、少なくとも6ヶ月の持続性の慢性HDV感染を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の治療方法で処置される患者は、新たに診断されたか、そうでなければ6ヶ月以上にわたってその患者において存在しなかったと考えられる、急性HDV感染を有する患者である。HDVの診断および病因は、例えば、Wedemeyer et al., Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2010, 7:31-40に記載される。HDVは、様々なサブタイプで存在することが知られている。本明細書に記載の方法は、HDVサブタイプにかかわらず、全てのHDV患者を処置するのに適している。いくつかの実施形態において、患者は成人（18歳以上）である。

40

【0043】

50

いくつかの実施形態において、処置される患者は、血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^2 HDV RNA コピーまたは血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^2 IU、例えば血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^3 HDV RNA コピーまたは少なくとも 10^3 IU、血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^4 HDV RNA コピーまたは少なくとも 10^4 IU、血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^5 HDV RNA コピーまたは少なくとも 10^5 IU、血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^6 HDV RNA コピーまたは少なくとも 10^6 IU、血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^7 HDV RNA コピーまたは少なくとも 10^7 IU、血清または血漿 1 mL 当たり少なくとも 10^8 HDV RNA コピーまたは少なくとも 10^8 IU、のペースラインウイルス量を有する。いくつかの実施形態において、HDV ウイルス量は、患者からの血清試料を用いて測定される。いくつかの実施形態において、HDV ウイルス量は、患者からの血漿試料を用いて測定される。いくつかの実施形態において、ウイルス量は、定量的 RT-PCR によって測定される。血清または血漿中の HDV RNA の定量的ための qRT-PCR アッセイは、例えば上記のように、当技術分野で公知である。

【0044】

いくつかの実施形態において、処置される患者は、肝機能障害の 1 つ以上の症状を示す。いくつかの実施形態において、患者は、健康な対照（例えば、HDV または HBV に感染していない対象）の正常なパラメータの外にある 1 つ以上の肝機能パラメータを示す。いくつかの実施形態において、肝機能パラメータは、血清アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、およびプロトロンビン活性からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、患者は、正常上限 (ULN) の少なくとも 2 倍（例えば、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 10 倍またはそれ以上）の血清 ALT レベルを有する。肝臓機能パラメータは当該技術分野において記載されている。例えば、Limdi et al., Postgrad Med J, 2003, 79: 307-312 を参照。これらの肝機能パラメータを測定する方法は、当技術分野で公知であり、また、市販されている。

【0045】

いくつかの実施形態において、患者は、肝硬変を伴うまたは伴わない、代償性肝疾患（例えば、Child-Turcotte-Pugh 分類システムに従って分類されたもの）を有する。Child-Turcotte-Pugh 分類システムは、肝疾患の重篤度を分類するために使用され、血清アルブミンレベル、ビリルビンレベル、プロトロンビン時間レベルの国際標準比、腹水形成および脳症を評価することによって決定されることが、当業者に認識されるであろう。いくつかの実施形態において、患者は、Child-Turcotte-Pugh スコア 5 ~ 6（クラス A）を有する。いくつかの実施形態において、患者は、肝硬変を伴う代償性肝疾患を有する。いくつかの実施形態において、患者は、肝硬変を伴わない代償性肝疾患を有する。

【0046】

いくつかの実施形態において、患者は、処置前 6 ヶ月以内に肝生検によって決定される慢性肝炎と診断される。いくつかの実施形態において、患者は、スクリーニング前 6 ヶ月以内に肝生検に基づく慢性肝炎のエビデンスを有する。いくつかの実施形態において、患者は、処置前 2 4 週間以内および/または処置開始時に、正常値上限 (ULN) を上回る血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルを有する。様々な実施形態において、患者は、1 つ以上の、独立して選択された実施例 1 における適格基準を満たす。

【0047】

処置期間および処置エンドポイント

患者は、所定の期間、不特定の期間、またはエンドポイントに達するまで、インターフェロンラムダ治療を受け得る。処置は、少なくとも 2 ~ 3 ヶ月間毎日連続的に継続され得る。いくつかの実施形態において、治療は、少なくとも 30 日間、少なくとも 60 日間、少なくとも 90 日間、少なくとも 120 日間、少なくとも 150 日間、または少なくとも

10

20

30

40

50

180日間である。いくつかの実施形態において、治療は、少なくとも6ヶ月間、少なくとも7ヶ月間、少なくとも8ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも10ヶ月間、少なくとも11ヶ月間、少なくとも1年間、少なくとも15ヶ月間、少なくとも18ヶ月間、または少なくとも2年間継続される。いくつかの実施形態において、治療は、少なくとも6週間、12週間、18週間、24週間、30週間、36週間、42週間、48週間、60週間、72週間、84週間、または96週間である。他の実施形態において、処置は、患者の残りの人生の間、または有意義な治療上の利益を提供する十分に低いレベルでウイルスを維持することにおいて投与がもはや有効でなくなるまで、継続される。

【0048】

本発明の方法によれば、一部のHDV患者は、ウイルスを検出できないレベルまでクリアすることによって本明細書に記載の治療に応答し、その後、HDVレベルが検出可能なレベルに戻らない限り、および戻るまで、処置が中断され得る。他の患者は、ウイルス量の減少および症状の改善を経験するが、ウイルスを検出できないレベルまでクリアすることはなく、限定された期間（例えば、約1年間または約2年間）、または治療上の利益を提供する限り、「長期治療」にとどまる。

【0049】

いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法による処置は、8週間の治療後に測定した場合、患者において、少なくとも $1.51 \log$ HDV RNAコピー/mL血清のHDVウイルス量の減少を生じる。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法による処置は、8週間の治療後に測定した場合、患者において、少なくとも $2.01 \log$ HDV RNAコピー/mL血清のHDVウイルス量の減少を生じる。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法による処置は、8週間の治療後に測定した場合、患者において、少なくとも $2.51 \log$ HDV RNAコピー/mL血清のHDVウイルス量の減少を生じる。

【0050】

いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法による処置は、処置過程がまだ進行している間の一定期間（例えば、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年またはそれより長い期間）持続するHDVウイルス量の持続的な減少（例えば、血清1mL当たり少なくとも $1.51 \log$ HDV RNAコピー、血清1mL当たり少なくとも $2.01 \log$ HDV RNAコピー、もしくは血清1mL当たり少なくとも $2.51 \log$ HDV RNAコピーへの低下、またはHDV RNAの検出できないレベルへの低下）をもたらす。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法による処置は、処置過程が終了した後の一定期間（例えば、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年またはそれより長い期間）持続するHDVウイルス量の持続的な減少をもたらす。いくつかの実施形態において、治療過程は、 $1,000$ コピー/mL未満のHDV RNAレベル（例えば、血清HDV RNAレベルまたは血漿HDV RNAレベル）を生じる。いくつかの実施形態において、HDV RNAレベルは、少なくとも1ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも1年またはそれ以上の間、 $1,000$ コピー/mL未満のままである。いくつかの実施形態において、治療過程は、 100 コピー/mL未満のHDV RNAレベル（例えば、血清HDV RNAレベルまたは血漿HDV RNAレベル）を生じる。いくつかの実施形態において、HDV RNAレベルは、少なくとも1ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも1年またはそれ以上の間、 100 コピー/mL未満のままである。1ヶ月間（または別の特定の期間）、初期測定値（例えば、 100 コピー/mLまたは 100 IU/mL）を「未満のままである」という語句は、初期測定値の測定後少なくとも1ヶ月間（または別の特定の期間）、行われたウイルス量測定値が初期値より高くないことを意味する。いくつかの実施形態において、患者は、特定の期間、インターフェロンラムダ療法を受けない。いくつかの実施形態において、患者は、特定の期間、いかなる抗HDV治療も受けない。

【0051】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の治療は、HDV RNAレベルが $3.1 \log$ HDV RNAコピー/mL未満（ $1,000$ コピー/mL未満）となるまで、また

10

20

30

40

50

は時にH D V RNAレベルが2 l o g H D V RNAコピー / m L未満 (1 0 0コピー / m L未満) もしくは検出レベル未満となるまで、一定期間継続される。いくつかの場合において、治療は、ウイルス量が許容可能な低いレベル (例えば、検出できないレベル) に低下した後一定期間 (1 ~ 3 ヶ月以上など) 継続され得る。いくつかの実施形態において、H D Vウイルス量が検出できないレベルに低下するまで、治療は継続される。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、処置過程の間に検出できないレベルへのH D Vウイルス量の減少を示し、処置終了後少なくとも1 2 週間、検出できないレベルへのH D Vウイルス量の減少を維持する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、処置過程の間に検出できないレベルへのH D Vウイルス量の減少を示し、処置終了後少なくとも2 4 週間、検出できないレベルへのH D Vウイルス量の減少を維持する。

10

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、患者のH D V力価は、処置過程の間、ベースライン未満へ低下する前に、ベースラインから上昇する。いくつかの実施形態では、患者のH D Vレベルは、ベースラインの1 5 0 % 超、またはベースラインの2 0 0 % 超に上昇する。いくつかの実施形態において、力価の上昇は、治療開始後2 週間以内に起こる。いくつかの実施形態において、患者の上昇したH D V力価は、治療開始の2 週間以内、または3 週間以内にベースライン未満へ低下する。

【 0 0 5 4 】

20

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、1 つ以上の肝機能パラメータの改善を示す。いくつかの実施形態において、肝機能の改善は、血清アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T)、プロトロンビン、アルファ2 - マクログロブリン、アポリポタンパク質A 1、ハプトグロビン、ガンマ - グルタミルトランスぺプチダーゼ (G G T) などの1 つ以上の血清マーカー (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つまたはそれを超えるマーカー) の改善である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、肝臓線維症の改善 (例えば、組織学的分析、過渡的超音波エラストグラフィ (例えば、F i b r o S c a n) または磁気共鳴エラストグラフィによる生検によって評価される) を示す。いくつかの実施形態において、処置は、治療開始前と比較して、患者の肝機能パラメータの1 つ以上において、少なくとも1 0 %、少なくとも2 0 %、少なくとも3 0 %、少なくとも4 0 %、少なくとも5 0 %、またはそれを超える改善 (例えば、血清マーカーの改善または肝線維症の改善) を生じる。いくつかの実施形態において、処置は、H D VまたはH B Vに感染していない健康なコントロール対象のレベルまでの、1 つ以上の肝機能パラメータの改善 (例えば、血清マーカーの改善または肝線維症の改善) を生じる。いくつかの実施形態において、患者は、血清A L Tレベルの正常値上限内のレベルへの改善を示す。

30

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、処置開始時のベースラインレベルと比較して、および / または患者のH D Vウイルス量を減少させるのに有効な処置を受けていない同様の感染患者と比較して、H B Vウイルス量の減少を示す。いくつかの実施形態において、処置は、H B Vウイルス量の少なくとも1 l o g 減少を生じる。

40

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、実施例1に記載される1 つ以上のパラメータの改善を示す。いくつかの実施形態において、本発明の方法に従って処置された患者は、H D Vおよび / またはH B Vウイルス量の減少を示す。処置前に、患者のH D Vおよび / またはH B Vウイルス量を測定し、ベースラインウイルス量を決定する。一定の処置期間後 (例えば、1 2 週間の処置後)、患者のウイルス量はベースラインと比較して減少する。いくつかの実施形態において、一定の処置期間

50

後（例えば、１２週間の処置後）、患者のウイルス量は、ベースラインと比較して、非常に低いレベルまでまたは検出できないレベルまでなど、実質的に減少する。いくつかの実施形態において、処置は、HBVウイルス量の少なくとも２log減少を生じる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、HBsAgレベルの減少またはHBsAg抗原のクリアランスの改善を示す。処置前に、患者のHBsAgレベルを測定し、ベースラインを決定する。ある処置期間後（例えば、１２週間の処置後）、患者のHBsAgレベルはベースラインと比較して減少する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法に従って処置された患者は、抗HBs抗体の存在を示す。

【００５７】

用量漸増および用量減少

いくつかの実施形態において、HDV感染について処置された患者は、処置過程の間にインターフェロンラムダ療法の投薬レジメンの調整を受ける。いくつかの実施形態において、患者は、インターフェロンラムダの漸増投与レジメンを受け、ここで、１つ以上の後の用量は、１つ以上の先の用量より高い用量である。いくつかの実施形態において、漸増投与レジメンは、薬物に対する患者の耐性を高め、副作用を最小限に抑えることができる。いくつかの実施形態において、用量漸増は、第１の処置期間に１２０μg／週の用量でインターフェロンラムダを投与し、その後第２の処置期間に１８０μg／週の用量でインターフェロンラムダを投与することを含む。いくつかの実施形態において、第１の処置期間の期間の長さは、第２の処置期間の期間の長さと同じである。いくつかの実施形態において、第１の処置期間および第２の処置期間は、異なる長さの期間である。いくつかの実施形態において、用量漸増は、１つ以上の追加の処置期間のための、インターフェロンラムダの１つ以上の追加の用量を投与することをさらに含む。

【００５８】

いくつかの実施形態において、患者は、インターフェロンラムダの用量減少を受け、１つ以上の後の用量は、１つ以上の先の用量より低い用量である。いくつかの実施形態において、許容できない副作用を患者が示す場合、用量の減少が処方される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法は、第１の処置期間に１８０μg／週の用量でインターフェロンラムダを投与し、その後第２の処置期間に１２０μg／週の用量でインターフェロンラムダを投与することを含む。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法は、第１の処置期間に１２０μg／週の用量でインターフェロンラムダを投与し、その後第２の処置期間に８０μg／週の用量でインターフェロンラムダを投与することを含む。いくつかの実施形態において、第１の処置期間の期間の長さは、第２の処置期間の期間の長さと同じである。いくつかの実施形態において、第１の処置期間および第２の処置期間は、異なる長さの期間である。

【００５９】

製剤および投与

インターフェロンラムダは、任意の治療上適切な用量で投与され得る。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダは、８０μg（mcg）QWの用量で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダは、１２０mcg QWの用量で投与される。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダは、１８０mcg QWの用量で投与される。

【００６０】

インターフェロンラムダは、任意の治療上適切な経路による投与のために製剤化され得る。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダは、静脈内または皮下投与による投与のために製剤化される。全身および局所投与経路を含む薬物送達に適切な他の経路が用いられ得る。

【００６１】

特定の実施形態において、インターフェロンラムダは、皮下注射によって投与され、これには、大腿または腹部への注射が含まれるが、これに限定されない。本発明は、植物ま

10

20

30

40

50

たは他の同様の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステルまたはプロピレングリコールなどの水性または非水性溶媒中に、および所望により、可溶化剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤および防腐剤などの従来の添加剤と共に、溶解、懸濁または乳化させることにより、インターフェロンラムダが本発明による注射用調製物へ製剤化され得る、医薬製剤を提供する。注射または静脈内投与のための単位剤形は、組成物中に、滅菌水、生理食塩水または別の薬理学的に許容される担体中の溶液として含み得る。インターフェロンラムダの単位用量形態のための活性医薬成分の適切な量は本明細書で提供される。

【0062】

いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ（例えば、インターフェロンラムダ1aなどのインターフェロンラムダ1）またはその類似体は、次の特許公報の1つに記載されるように製剤化および/または投与および/または改変され、参照により本明細書に組み込まれる：米国特許第6,927,040号明細書、同第7,038,032号明細書、同第7,135,170号明細書、同第7,157,559号明細書、および同第8,980,245号明細書、米国特許出願公開第2009/0326204号明細書、同第2010/0222266号明細書、同第2011/0172170号明細書、または同第2012/0036590号明細書。

10

【実施例】

【0063】

III. 実施例

以下の例は、特許請求の範囲に係る発明を例示するために提供されるものであって、限定するものではない。

20

【0064】

実施例1．ペグ化インターフェロンラムダによるHDV患者を処置するためのプロトコル概要

この実施例は、慢性HDV感染患者におけるペグ化インターフェロンラムダ単独治療の安全性、忍容性、および薬力学を評価するためのフェーズ2臨床試験プロトコルを記述する。

【0065】

30

40

50

【表 1】

表 1

スポンサー	Eiger BioPharmaceuticals, Inc.(米国)
製品	ペグ化インターフェロラムダ-1a(PEG-IFN-λ)
タイトル	慢性 D 型肝炎ウイルス感染患者におけるペグ化インターフェロラムダ単独治療の安全性、忍容性、および薬力学を評価するフェーズ 2 試験(LIMIT)
試験フェーズ	フェーズ 2
試験センター	米国、ニュージーランド、パキスタン、およびイスラエルにおよそ 6 つのセンター
適応症	慢性 D 型肝炎ウイルス感染
第 1 の目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ 48 週間の処置期間にわたるラムダの 2 つの用量レベルでの処置の安全性および忍容性の評価 ・ 処置終了後 12 週間の検出できない HDV RNA を有する患者の割合の評価
第 2 の目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 つの用量レベルのラムダによる処置効果の以下についての評価: <ul style="list-style-type: none"> ・ HDV レベル ・ ALT レベル ・ B 型肝炎表面抗原(HbsAg)レベル
試験目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ ラムダ処置が免疫学的パラメータに及ぼす影響の評価 ・ 肝臓組織学的パラメータ
試験期間	およそ 21 ヶ月(登録 3 ヶ月、試験処置 12 ヶ月、フォローアップ 6 ヶ月)
試験設計	慢性 HDV 感染を有する患者におけるラムダ 120μg または 180μg 皮下(SC)注射の 48 週間無作為化オープンラベル試験。患者はまた、ベースライン(1 日目)から試験終了まで、抗 HBV スクレオシド(スクレオチド)類似体(NUC)を受ける。ベースライン(1 日目)、第 1 週、第 4 週、および第 48 週まで 4 週間ごとのクリニック来診。ラムダの PD/有効性は、HDV および HBV のウイルス量、ウイルス血清学を測定することによって評価される。ラムダの安全性および忍容性は、AE モニタリング、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、体重、および併用薬によって評価される。登録されたすべての患者は、処置外でさらに 24 週間フォローされる。毎月のフォローアップ来診には、ウイルス量(HDV および HBV)、定量的 HbsAg(qHbsAg)、および上に列挙した全ての安全性基準の評価が含まれる。
試験集団および患者数	20 人、すなわち定量的ポリメラーゼ連鎖反応法(qPCR)によって検出可能な HDV RNA を有する慢性 HDV 感染の処置群(毎日 120μg または 180μg)から各 10 人の患者が登録される。 有害事象(AE)以外の理由で 12 週より前に試験を中止した患者は、スポンサーの承認のもとに置換することができる。
適格基準	<p>参加基準</p> <p>試験に登録する資格を有するためには、患者は、試験への参加前に次の参加基準をすべて満たさなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 試験手順を遵守し、書面によるインフォームドコンセントを提供する意思があり、それが可能である 2. 男性または女性、18 歳以上 65 歳以下 3. 試験開始時に、陽性 HDV 抗体(Ab)試験、および qPCR による検出可能な HDV RNA、により記述される、少なくとも 6 ヶ月の持続性の慢性 HDV 感染 4. スクリーニング前 6 ヶ月以内の肝生検による慢性肝炎のエビデンス。肝生検が得られない場合、患者は肝生検に同意する意思があり、禁忌症を有しない。肝生検はスクリーニング中に行われる。

【 0 0 6 6 】

【表 2】

	<p>5. スクリーニング前 24 週間以内およびスクリーニング時の血清 ALT が正常値上限(ULN)を超え、10ULN 未満</p> <p>6. 急性虚血または臨床的に有意な異常を示さず、心拍数で修正された QT 間隔(QTcF)450ms を超える(男性)または 450ms を超える(女性)ことを示す心電図(ECG)</p> <p>7. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)および/または遊離 T4 を、正常限界の 0.8～1.2 倍以内、または研究者によって評価される、適切に制御された甲状腺機能</p> <p>8. 糖尿病、高血圧、または網膜疾患の他の危険因子を有する患者の場合、認定眼科専門医による、スクリーニング前 1 年以内の拡張網膜検査:他のすべての対象の場合、研究者または認定眼科専門医の評価による通常の眼検査を記述した、スクリーニングから 1 年以内の拡張網膜検査</p> <p>9. 妊娠可能性のある女性患者および妊娠可能性のあるパートナーを有する男性患者は、試験中および試験終了後 1 ヶ月間、適切な避妊方法を使用することに同意しなければならない。患者またはパートナーのための適切な避妊方法は、次のものを含む:</p> <p>a) 女性の場合、次の避妊方法のうちの 2 つであって、少なくとも 1 つがバリア法である</p> <p>b) スクリーニング開始前の少なくとも 3 ヶ月間および試験薬の最終投与後少なくとも 90 日間のホルモン避妊薬</p> <p>c) スクリーニング開始前の少なくとも 3 ヶ月間および試験薬の最終投与後 90 日目までの子宮内装置(IUD)。</p> <p>d) スクリーニングの開始から試験薬の最終投与の 90 日後までのダブルバリア法(殺精子剤を有するペッサリーまたは殺精子剤を有する子宮頸部キャップを伴う、コンドーム[男性パートナー]の使用)。</p> <p>e) パートナーの外科的不妊法(スクリーニング開始前 1 カ月の精管切除および試験薬の最終投与の少なくとも 90 日後までの維持。</p> <p>f) 男性の場合</p> <p>g) 外科的不妊法(スクリーニング開始前 1 カ月の精管切除、ならびに試験薬の最終投与まで、およびその少なくとも 90 日後までの維持)。 または</p> <p>h) スクリーニング開始から最後の試験薬投与の 90 日後まで、以下に列挙されるものから 2 つの効果的な形態の避妊法であって、少なくとも 1 つがバリア法である:</p> <p>i) 一貫した正しいコンドームの使用 および</p> <p>j) パートナーは、ホルモン避妊薬または非ホルモンバリア法(殺精子剤を有する IUD もしくはペッサリーまたは殺精子剤を含む子宮頸部キャップ)の使用に同意していなければならない</p> <p>10. 書面によるインフォームドコンセントを提供する意思があり、それが可能である</p> <p>11. すべての試験手順を遵守する意思があり、それが可能である</p> <p>除外基準</p> <p>次の基準のいずれかを満たす患者は、試験から除外される:</p> <p>一般的除外</p> <p>12. スクリーニング前 30 日以内の任意の治験薬を用いた臨床試験への参加、またはスクリーニング前 12 ヶ月以内のインターフェロンまたは免疫調節剤による処置</p> <p>13. ラムダの以前の使用。以前にラムダの臨床試験に参加したが、プラセボまたは他の非ラムダインターフェロンを受けたことが確認される患者は許可される。</p> <p>14. 試験薬に含有されるインターフェロンまたはその他の物質に対する不耐症または過敏症の既往歴またはエビデンス。</p> <p>15. 妊娠中または授乳中の女性患者。男性患者は、女性の性的パートナーが妊娠していないことを確認しなければならない。女性患者は、治験製品の開始前 24 時間以内の血清または尿妊娠試験(最低感度 25IU/L またはヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)の同等単位)が陰性でなければならない。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

20

30

40

【 0 0 6 7 】

【表 3】

	<p>疾患に基づく除外</p> <p>16. 代償不全肝疾患(Child-Pugh 分類 B または C)の現在または過去の既往歴</p> <p>17. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)または C 型肝炎ウイルス(HCV)との同時感染。スクリーニング時の HIV または HCV Ab の陽性結果。スクリーニング時に HCV Ab 陽性である患者は、治療的抗ウイルスレジメンを完了し、スクリーニングの少なくとも 3 ヶ月前およびスクリーニング時に HCV RNA 陰性(検出不能)であることが記述されている場合、許可される。</p> <p>18. スクリーニング時に次のいずれかとして定義される、非代償性肝疾患または肝硬変の既往歴または現在のエビデンス:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. ギルバート病に起因するものでない限り、ビリルビンレベル 2.5mg/dL 以上 b. 血清アルブミン濃度 3.5g/dL 未満 c. 国際標準比(INR)1.5 以上 d. アルファフェトプロテイン 100ng/mL 以上 <p>19. 肝静脈圧勾配(HVPG)10 mmHg 以上などの重大な門脈圧亢進症のエビデンス、静脈出血の現存または既往歴</p> <p>20. 利尿薬もしくは穿刺を必要とする腹水、または肝性脳症の現在のエビデンスまたは既往歴</p> <p>21. スクリーニング時の次の異常な検査結果のいずれか:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 血小板数 90,000 細胞/mm³ 未満 b. 白血球(WBC)数 3,000 細胞/mm³ 未満 c. 絶対好中球数(ANC)1,500 細胞/mm³ 未満 d. ヘモグロビン女性 11g/dL 未満、男性 12g/dL 未満 e. 血清クレアチニン濃度 1.5ULN 以上 f. Cockcroft-Gault によるクレアチニンクリアランス(CrCl)50mL/分未満の確認 <p>22. 別の形態のウイルス性肝炎または別の形態の肝疾患のエビデンス(例えば、自己免疫肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ウィルソン病、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、ヘモクロマトーシス、アルファ-1-抗トリプシン欠乏症)</p> <p>23. 肝細胞癌の既往歴</p> <p>24. 次のいずれかを有する患者:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 現在の摂食障害またはアルコール乱用 b. 次のように定義される、過度のアルコール摂取:女性 20g/日超(1.5 標準アルコール飲料)または男性 30g/日超(2.0 標準アルコール飲料)。標準飲料は 14g のアルコールを含有する:ビール 360mL、ワイン 150mL、またはスピリッツ 45mL c. 研究者の意見による、試験遂行を妨害するアルコール使用パターン d. スクリーニング前 6 ヶ月以内の薬物乱用(カンナビノイドおよびその誘導体を除く) <p>25. 次のいずれかの過去の既往歴または現在のエビデンス:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 非ステロイド性抗炎症薬を間欠的より多く管理に要する、またはスクリーニング前 6 ヶ月間に全身性コルチコステロイドの使用を要する(吸入喘息薬は許可される)、免疫学的に媒介される疾患(例えば、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、重症乾癬、全身性エリテマトーデス) b. 網膜障害または臨床関連眼障害 c. スクリーニング前 5 年以内の任意の悪性腫瘍。例外は表在性皮膚悪性腫瘍(例えば、治療目的で処置された扁平細胞または基底細胞皮膚癌)である。 d. 心筋症または重大な虚血性の心臓または脳血管疾患(狭心症、心筋梗塞、または冠動脈疾患の介入術の既往歴を含む) e. 機能障害に関連する慢性肺疾患(例えば、慢性閉塞性肺疾患) f. 肺炎 	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------

【 0 0 6 8 】

【表 4】

	<p>g. 重度または無制御の精神障害、例えば、鬱病、躁病、精神病、急性および/または慢性認知機能障害、自殺行動および薬物乱用の再発</p> <p>h. 未処置の発作障害または抗発作薬による処置にもかかわらず継続した前年中の発作活動のいずれかによって定義される活性発作障害</p> <p>i. 骨髄または実質臓器の移植</p> <p>26. 試験中に介入が必要となり得るその他の重大な病状。研究者の意見による、応答の評価を妨げるか、または企図された治療過程およびフォローアップが完了する可能性を低くする、重篤な病態を有する患者。試験への参加がリスクを増大させる患者。</p> <p>同時薬物使用に基づく除外</p> <p>27. 免疫調節剤による治療; アルファインターフェロン、インターフェロンアルファ-2a もしくはインターフェロンアルファ-2b のいずれか、またはベグ化インターフェロンアルファ-2a もしくはアルファ-2b; 細胞傷害性剤、またはスクリーニング前 12 ヶ月以内の全身性コルチコステロイド</p> <p>28. スクリーニング前 3 ヶ月以内または試験中のテルビブジン(Tyzeka または Sebivo)の使用</p> <p>29. ヘパリンまたはクマジンの現在の使用</p> <p>30. 試験無作為化前 30 日以内に受けた血液製剤</p> <p>31. 試験無作為化前 30 日以内の血液増殖因子の使用</p> <p>32. 試験無作為化前 14 日以内の活性感染症を処置するための全身性抗生物質、抗真菌剤または抗ウイルス剤</p> <p>33. 研究者の承認がない限り、患者が服用している任意の処方薬またはハーブ製品</p> <p>34. 医療モニターが承認しない限り、腎毒性または肝毒性のリスクが高い薬剤による長期間(2 週間を超える)の処置</p> <p>35. チトクロム P450(CYP)3A4 または CYP2C19 の中等度または強力な誘導物質または阻害物質であることが知られている医薬品または食品。CYP2C19 の中程度の誘導物質または阻害物質は、研究者が必要と考える場合、注意して使用することができる</p> <p>36. PR または QT 間隔を延長することが知られている薬剤</p> <p>37. スクリーニング前 3 ヶ月以内に受けた全身免疫抑制療法</p>	10
試験製品、用量、および投与方法	ベグ化インターフェロンラムダ-1a(PEG-IFN-λ)(ラムダ)、120μg または 180μg、毎週 SC 投与	
処置期間	48 週間	
評価基準	<p>主要な PD/有効性エンドポイントは次の通りである:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EOT の 12 週間後に検出不能な HDV RNA を有する患者の割合 (SVR-12) ・ 第 48 週の HDV ウイルス量のベースラインからの変化(EOT) <p>付加的な PD/有効性エンドポイントは、以下を含む:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EOT の 12 週間後に検出不能な HDV RNA を有する患者の割合 (SVR-24) ・ HDV ウイルス量のベースラインからの変化 ・ HBV ウイルス量のベースラインからの変化 ・ HBsAg レベルのベースラインからの変化 ・ HBsAg のクリアランス ・ Fibroscan のベースラインからの変化 ・ ベースラインから第 72 週までの肝生検の改善(EOFU) <p>安全性エンドポイントは、以下を含む:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 処置中に発現した AE および SAE ・ 処置中に発現した処置関連の AE および SAE ・ 試験処置の早期中止につながる AE ・ 用量減少につながる AE ・ 臨床検査所見における処置中に発現した変化 ・ バイタルサインにおける処置中に発現した変化 	30

【 0 0 6 9 】

【表 5】

	<ul style="list-style-type: none"> ・ ECG 所見における処置中に発現した変化 ・ 身体検査結果における処置中に発現した変化 ・ 試験中の併用薬の使用
統計的方法	<p>試料サイズ 20 で、ラムダの安全性、忍容性、および PD/有効性の 120μg/週対 180μg/週における評価が許容される。主要な PD/有効性エンドポイントは、48 週間の処置期間全体を通して全試験薬用量の少なくとも 80%を受け、1 日目(ベースライン)および処置終了時(第 48 週)の試験来診につき HDV ウイルス量のデータが得られる全ての患者からなる、修正された治療企図(MITT)集団において評価される。</p>

10

【0070】

48 週間の処置期間全体にわたって合計試験薬物用量の少なくとも 80%を受け、1 日目(ベースライン)および処置の終わり(48 週)の HDV ウイルス量データが入手可能である患者のコホートからの少なくとも 1 人の患者は、試験来院では、プロトコルに記載されている 1 つ以上のエンドポイントの改善が示される。いくつかの実施形態において、患者は、ベースラインと比較して、治療終了時に HDV ウイルス量の減少を示す。いくつかの実施形態において、患者は、ベースラインと比較して、治療終了時に HBV ウイルス量の減少を示す。いくつかの実施形態において、インターフェロンラムダ療法は、処置終了後 12 週間で測定されたように、HDV ウイルスを実質的に、例えば検出できないレベルまで、減少させる。いくつかの実施形態において、患者は、ベースラインと比較して、治療終了時に HBsAg レベルの減少を示す。いくつかの実施形態において、患者は、HBsAg 抗原の改善されたクリアランスを示す。

20

【0071】

実施例 2 . ペグ化インターフェロンラムダ単独治療による HDV の治療

この試験では、慢性 HDV 感染症の患者に、48 週間、毎週の皮下注射として、120 mcg または 180 mcg のペグ化インターフェロンラムダ 1-a のいずれかの処置を無作為に割り当てる。現在までに、1 人の登録患者が 8 週間の処置に達している(患者 1)。インターフェロンラムダ療法の結果として、8 週間の処置にわたる患者のベースラインからの HDV RNA レベルの変化を以下の表 2 に要約する。

30

【0072】

【表 6】

表 2

来診	HDV RNA 定量(PCR)(IU/mL)
ベースライン	426
第 1 週	893
第 2 週	25
第 4 週	19
第 8 週	<15

40

【0073】

表 2 に示すように、HDV RNA レベルの初期増加後、患者の HDV ウイルス量は、アッセイの定量下限未満(<15 IU/mL)のレベルまで低下した。

【0074】

本明細書で引用される全ての刊行物および特許は、個々の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように参照により本明細書に組み込まれ、そして、刊行物と共に引用される方法および/または材料を開示および説明するために、参照により本明細書に組み込まれる。

50

【 0 0 7 5 】

本発明は一定の態様、実施形態および任意選択による特徴により具体的に開示されるが、当業者であれば、そのような態様、実施形態および任意選択による特徴の改変、改良および変形が当業者によって行われることができ、そのような改変、改良および変形は、本開示の範囲内であると考えられることが理解されるべきである。

【 0 0 7 6 】

本発明は、本明細書に広く一般的に記載されている。一般的な開示の範囲内である、より狭い種および亜属のグループもそれぞれ、本発明の一部を形成する。また、本発明の特徴または態様がマーカッシュグループに関して記載される場合、当業者は、本発明はまた、それにより、マーカッシュグループの任意の個別の構成要素、または構成要素の下位グループに関する、と認識するであろう。

10

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. ヒト患者のデルタ型肝炎ウイルス (H D V) 感染を処置する方法であって、前記患者に治療有効量のインターフェロンラムダを少なくとも4週間投与することを含む、方法。

2. 前記患者が、肝硬変を伴うまたは伴わない代償性肝疾患を有する、項1に記載の方法。

3. 前記患者が、肝硬変を伴う代償性肝疾患を有する、項2に記載の方法。

4. 前記インターフェロンラムダが、ペグ化されたものである、項1に記載の方法。

5. 前記インターフェロンラムダが、ペグ化インターフェロンラムダ-1aである、項4に記載の方法。

6. 前記インターフェロンラムダが1週間当たり120 µgの用量で投与される、項1～5のいずれか一項に記載の方法。

20

7. 前記インターフェロンラムダが1週間当たり180 µgの用量で投与される、項1～5のいずれか一項に記載の方法。

8. 前記インターフェロンラムダが皮下投与される、項1～7のいずれか一項に記載の方法。

9. 前記インターフェロンラムダが少なくとも6ヶ月間投与される、項1～8のいずれか一項に記載の方法。

10. 前記インターフェロンラムダが少なくとも48週間投与される、項9に記載の方法。

11. 前記処置過程が、血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100 IU未満のH D Vウイルス量をもたらす、項1～10のいずれか一項に記載の方法。

30

12. 処置終了後、少なくとも12週間、前記H D Vウイルス量が血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100 IU未満のままである、項11に記載の方法。

13. 処置終了後、少なくとも24週間、前記H D Vウイルス量が血清1mL当たり100コピー未満または血清1mL当たり100 IU未満のままである、項12に記載の方法。

14. 前記処置過程が、検出レベル未満のH D Vウイルス量をもたらす、項1～10のいずれか一項に記載の方法。

15. 処置終了後、少なくとも12週間、前記H D Vウイルス量が検出レベル未満のままである、項14に記載の方法。

16. 処置終了後、少なくとも24週間、前記H D Vウイルス量が検出レベル未満のままである、項15に記載の方法。

40

17. 前記処置の開始前に、前記患者が、正常値上限 (U L N) を上回る血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) レベルを有し、前記処置過程が、前記患者の血清A L Tレベルにおいて前記U L N以内のレベルへの改善を生じる、項1～16のいずれか一項に記載の方法。

18. 前記処置過程が、処置の開始時の患者のベースラインH B Vウイルス量と比較して、前記患者においてH B Vウイルス量の減少を生じる、項1～17のいずれか一項に記載の方法。

19. 前記処置過程が、前記患者の肝機能の改善を生じる、項1～18のいずれか一項に記載の方法。

20. 前記肝機能の改善が、血清アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェ

50

ラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、プロトロンビン、アルファ2-マクログロブリン、アポリポタンパク質A1、ハプトグロビン、ガンマ-グルタミルトランスぺプチダーゼ（GGT）からなる群から選択される1つ以上の血清マーカーの改善である、項19に記載の方法。

21. 前記肝機能の改善が肝線維症の改善である、項19に記載の方法。

22. 前記方法が、患者に別の抗ウイルス剤または抗HDV剤を投与することをさらに含む、項1～21のいずれか一項に記載の方法。

23. インターフェロンラムダが唯一のもしくは第1の抗ウイルス処置である、または唯一のもしくは第1の抗HDV処置である、項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【配列表】

0007674628000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 K 14/555 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 0 7 K 14/555 Z N A

米国(US)

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州 パロ・アルト、ケンブリッジ・アベニュー 3 5 0 番、
スウィート 3 5 0

合議体

審判長 松波 由美子

審判官 伊藤 幸司

審判官 吉田 佳代子

(56)参考文献

特表 2 0 0 7 - 5 3 1 7 4 1 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 5 9 3 9 (J P , A)

特表 2 0 1 5 - 5 2 8 4 4 9 (J P , A)

Giersch, K., et al., Pegylated Interferon Lambda efficiently suppresses HDV productivity and shows comparable ability to induce ISGs as peg-IFN in HBV/HDV co-infected humanized mice, EASL Monothematic Conference on Translational Research in Viral Hepatitis in Lyon, France, 2013, <<http://www.eigerbio.com/resources/Giersch-EASL-2013.pdf>>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / B I O S I S / E M B A S E (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)